

## Agentes tópicos para prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer: revisão sistemática

Gilma Teresa Guimarães Perse<sup>1,\*</sup> , Rafael Tavares Jomar<sup>1</sup> , Fabiana Verdan Simões<sup>1</sup> ,  
Sílvia Maria de Sá Basílio Lins<sup>2</sup> , Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira<sup>2</sup> 

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as evidências sobre o efeito dos agentes tópicos empregados para a prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer. **Método:** Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados duplos-cegos construída conforme recomendações do Joanna Briggs Institute e busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, CINAHL, LILACS, Web of Science, Embase, Scopus, além da literatura cinzenta. Utilizaram-se a ferramenta de avaliação crítica do JBI para ensaios clínicos randomizados para avaliar a possibilidade de viés, o Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation para a qualidade das evidências e o Gradepro<sup>®</sup> para recomendá-las. **Resultados:** Selecionaram-se 13 estudos que avaliaram diferentes agentes tópicos para prevenir a radiodermatite, a saber: corticosteroides, de ação antioxidante e fitoterápicos. A qualidade metodológica de cada estudo foi apropriada, mas a qualidade da evidência gerada pela reunião deles foi baixa, independentemente do tipo de agente tópico empregado, sugerindo que a confiança no seu efeito é limitada e tornando a força de recomendação fraca. **Conclusão:** Alguns agentes tópicos mostraram-se promissores para a prevenção de radiodermatite, mas as evidências aqui reunidas sobre a eficácia deles não permitem indicar seu uso para a prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer.

**DESCRITORES:** Radioterapia. Radiodermatite. Substâncias protetoras. Revisão sistemática. Prática clínica baseada em evidências. Estomaterapia.

## Topical agents for the prevention of radiodermatitis in cancer patients: A systematic review

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the evidence on the effect of topical agents to prevent radiodermatitis in cancer patients. **Methods:** Systematic review of double-blind randomized clinical studies built according to JBI recommendations and search in the databases MEDLINE/PubMed, CINAHL, LILACS, Web of Science, Embase and Scopus, in addition to the Gray Literature. The JBI critical assessment tool for randomized clinical trials was used to assess the possibility of bias, GRADE for the quality of evidence, and Gradepro<sup>®</sup> to recommend them. **Results:** Thirteen studies were selected that evaluated different topical agents to prevent radiodermatitis, namely: corticosteroids, with antioxidant action and herbal medicines. The methodological quality of each study was appropriate. Still, the quality of evidence generated by pooling them was low, regardless of the type of topical agent employed, suggesting that confidence in its effect is limited and weakening the strength of the recommendation. **Conclusions:** Some topical agents have

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Câncer  – Rio de Janeiro (RJ), Brasil. <https://ror.org/055n68305>

<sup>2</sup> Universidade Federal Fluminense  – Niterói (RJ), Brasil. <https://ror.org/02rjhbb08>

\*Autor correspondente: [gtperse@gmail.com](mailto:gtperse@gmail.com)

Editor de Seção: Manuela de Mendonça F. Coelho 

Recebido: Set. 08, 2023 | Aceito: Dez. 27, 2023

Como citar: Perse GTG, Jomar RT, Simões FV, Lins SMSB, Oliveira BGRB. Agentes tópicos para prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer: revisão sistemática. ESTIMA, Braz J Enterostomal Ther. 2024;22:e1479. [https://doi.org/10.30886/estima.v22.1479\\_PT](https://doi.org/10.30886/estima.v22.1479_PT)

shown promise for the prevention of radiodermatitis, but the evidence gathered here about their effectiveness does not indicate their use for the prevention of radiodermatitis in cancer patients.

**DESCRIPTORS:** Radiotherapy. Radiodermatitis. Protective agents. Systematic review. Evidence-based practice. Enterostomal therapy.

## Agentes tópicos para la prevención de radiodermatitis en pacientes con cáncer: una revisión sistemática

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la evidencia sobre el efecto de los agentes tópicos utilizados para la prevención de la radiodermatitis en pacientes con cáncer. **Método:** Revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, elaborados según las recomendaciones del JBI y buscados en MEDLINE/PubMed, CINAHL, LILACS, *Web of Science*, Embase y Scopus, además de literatura gris. Se utilizó la herramienta de evaluación crítica JBI para ensayos clínicos aleatorios para evaluar la posibilidad de sesgo, GRADE para la calidad de la evidencia y Grapdepro® para recomendarla. **Resultados:** Se seleccionaron trece estudios que evaluaron diferentes agentes tópicos para prevenir la radiodermatitis, a saber: corticosteroides, con acción antioxidante y fitoterapia. La calidad metodológica de cada estudio fue apropiada, pero la calidad de la evidencia generada al combinarlos fue baja, independientemente del tipo de agente tópico empleado, lo que sugiere que la confianza en su efecto es limitada y debilita la fuerza de la recomendación. **Conclusión:** Algunos agentes tópicos se han mostrado prometedores para la prevención de la radiodermatitis, pero la evidencia aquí reunida sobre su eficacia no nos permite indicar su uso para la prevención de la radiodermatitis en pacientes con cáncer.

**DESCRIPTORES:** Radioterapia. Radiodermatitis. Sustancias protectoras. Revisión sistemática. Práctica clínica basada en la evidencia. Estomaterapia.

## INTRODUÇÃO

Um dos principais métodos terapêuticos para o tratamento do câncer indicado para cerca de 50% a 60% dos pacientes é a radioterapia, capaz de destruir as células tumorais utilizando feixes de radiação ionizante levando-as à perda de clonogenicidade com menos danos às células normais circunvizinhas<sup>1</sup>. A radiação ionizante pode provocar a destruição de células basais da epiderme, resultando em radiodermatite, que se caracteriza por hipersensibilidade, hiperpigmentação, dor, prurido e descamação<sup>2</sup>. Dependendo do grau de severidade, a radiodermatite pode ser responsável pela suspensão da radioterapia, provocando atrasos e comprometendo o sucesso terapêutico<sup>3</sup>, além de interferir na qualidade de vida do paciente por causa do desconforto e da dor por ela gerados<sup>4</sup>.

A radiodermatite está associada a fatores intrínsecos e extrínsecos que influenciam diretamente sua severidade, tais como idade, tamanho da área irradiada, índice de massa corpórea, cor da pele, tabagismo, estado nutricional, doenças preexistentes (como diabetes *mellitus*), dose, volume e fracionamento da radiação e quimioterapia concomitante<sup>5-7</sup>. Uma elevada incidência de radiodermatite tem sido descrita em diversos estudos, sendo de até 100% em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, 48% em pacientes com câncer de região pélvica e variando de 47 a 98% naqueles com câncer de mama<sup>7-9</sup>.

Para prevenir a radiodermatite, existem vários agentes tópicos disponíveis, embora a qualidade e a quantidade de estudos acerca da eficácia deles sejam insuficientes para indicar seguramente o uso de um específico. Conquanto haja algum consenso sobre o fornecimento de orientações quanto aos cuidados com a pele que o paciente deve ter durante o tratamento radioterápico (usar sabão neutro, não tomar banho quente, secar a pele com toalha macia, minimizar traumas, evitar perfumes, talcos, desodorantes, cremes e exposição solar)<sup>10-12</sup>, a escolha do agente tópico para prevenção da radiodermatite costuma estar pautada basicamente na experiência dos profissionais atuantes nos centros de radioterapia, o que dificulta a homogeneidade das recomendações para a prática clínica em todo o mundo<sup>13</sup>.

Sendo a radiodermatite um desafio multidisciplinar de alta relevância, o Skin Toxicity Group da Multinational Association of Supportive Care in Cancer, na tentativa de padronizar seu tratamento, divulgou uma diretriz de prática clínica em 2013<sup>14</sup>, que, no entanto, carecia de recomendações definitivas dada a inexistência de evidências de alta qualidade. Uma revisão narrativa que comparou diretrizes de prática clínica para radiodermatite publicadas entre 2010 e 2021 por diversas organizações oncológicas de países desenvolvidos revelou discrepâncias significativas entre elas, apontando a necessidade de recomendações atualizadas e baseadas em evidências<sup>13</sup>.

Ante isso, a Multinational Association of Supportive Care in Cancer conduziu uma revisão sistemática<sup>15</sup> a fim de resumir as evidências sobre intervenções para prevenção e tratamento da radiodermatite e um consenso Delphi<sup>16</sup> para compilar opiniões de especialistas internacionais sobre cuidados para pessoas com radiodermatite. Porém, as intervenções analisadas não puderam ser recomendadas pela limitada evidência de alta qualidade e pela falta de consenso para apoiar seu uso, reforçando a necessidade de mais pesquisas sobre o tema.

A condução de uma nova revisão sistemática com ênfase nos agentes tópicos utilizados na prevenção da radiodermatite, portanto, mostra-se relevante e justificável, uma vez que a radiodermatite é uma reação adversa de elevada frequência entre pacientes com câncer, a despeito dos avanços tecnológicos para melhorar a homogeneidade da dose na pele e reduzir a gravidade da reação, como radioterapia de intensidade modulada e técnicas de preservação da pele. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi analisar as evidências sobre o efeito dos agentes tópicos empregados para a prevenção da radiodermatite em pacientes com câncer.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática construída conforme os passos recomendados pelo Joanna Briggs Institute (JBI): elaboração da pergunta de pesquisa, definição de critérios de inclusão e exclusão, busca na literatura, seleção dos estudos, análise de risco de viés, extração dos dados, análise e síntese dos dados, apresentação e interpretação dos resultados e avaliação da qualidade das evidências<sup>17</sup>.

A pergunta que a revisão sistemática pretendeu responder foi a seguinte: “Qual o efeito dos agentes tópicos utilizados na prevenção da radiodermatite no paciente com câncer?”. Para sua construção, foi utilizado o anagrama PICOS: P – população, I – intervenção, C – comparação, O (*outcome*, do inglês) – desfecho e S (*study type*, do inglês) – tipo de estudo.

Respeitaram-se os critérios de elegibilidade determinados pelo anagrama PICOS (P – pacientes com câncer submetidos à radioterapia exclusiva; I – agente tópico para prevenção de radiodermatite; C – outros agentes ou sem comparador; O – prevenção de radiodermatite; S – ensaio clínico randomizado duplo-cego) sem estabelecimento de recorte temporal ou limitação de idiomas de publicação.

A estratégia de busca, feita em dezembro de 2020, foi realizada em três etapas. Na primeira, fez-se uma pesquisa inicial nas bases de dados Medlars *online* (MEDLINE/PubMed) e Web of Science, via portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), em que se procurou analisar as palavras do texto contidas no título, no resumo e no índice dos artigos recuperados a fim de ampliar os termos utilizados na estratégia final de busca.

Na segunda etapa, a pesquisa foi efetuada usando todas as palavras-chaves identificadas na etapa anterior visando à produção de um mapeamento amplo que foi aplicado nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Web of Science, Embase e Scopus. Fez-se também uma busca da literatura cinzenta em bancos de teses e dissertações, *sites* de sociedades de oncologia, *sites* de empresas fornecedoras de produtos e de busca livre na *web*.

Na última etapa, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados com o objetivo de identificar outros relevantes que a busca eletrônica nas bases de dados não tenha capturado.

Todo o processo de mapeamento das palavras-chave para a estratégia de busca de evidências (<https://doi.org/10.1079/searchRxiv.2023.00129>) e a própria busca foram realizadas pela autora principal em parceria com uma bibliotecária da área de ciências da saúde.

Após pesquisa nas bases de dados, todos os documentos encontrados foram carregados para um *software* de gerenciamento de referências bibliográficas, o EndNote Online®, sendo excluídos os duplicados. A etapa seguinte foi a avaliação

de elegibilidade dos documentos, realizada pela leitura dos títulos e dos resumos dos estudos, em que foi utilizado o aplicativo Rayyan QCRI®, desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute (QCRI), que possibilitou a realização de elegibilidade dos documentos de maneira cegada entre os revisores. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, e, em casos de divergência, lançou-se mão de um consenso entre eles.

A ferramenta de avaliação crítica do JBI para ensaios clínicos randomizados (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>) foi utilizada para determinar até que ponto os estudos abordaram a possibilidade de viés em sua concepção, conduta e análise. Essa ferramenta é composta de 13 perguntas com quatro opções de resposta (sim, não, não é claro ou não se aplica) para os seguintes aspectos do estudo: randomização, alocação, existência de semelhança na linha de base e tratamento entre os grupos intervenção e controle, cegamento de participante e pesquisador, medição de desfechos e resultados, análise estatística e desenho apropriado.

Utilizando um instrumento desenvolvido pelos próprios autores, extraíram-se os seguintes dados de cada estudo: autor, ano de publicação, país de condução, objetivos, tipo de estudo, população e tamanho amostral, área corporal irradiada, agente tópico sob investigação, modo de aplicação do agente tópico, método de avaliação da radiodermatite, resultados e conflitos de interesse.

Os dados extraídos dos estudos foram analisados, resumidos e apresentados descritivamente.

As informações extraídas dos estudos foram categorizadas, destacando-se a descrição do tipo de agente tópico utilizado na prevenção da radiodermatite e o resultado por ele alcançado.

No tocante à avaliação da qualidade das evidências, utilizou-se o Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), um sistema de graduação que fornece informação clara e concisa tanto sobre a qualidade da evidência quanto sobre a força da recomendação<sup>18</sup>. Para obtenção do grau de recomendação das evidências, foi utilizado o *software* Gradepro® Guideline Development Tool GDT, em que foram considerados os seguintes pontos: limitações dos estudos (ex.: risco de viés), inconsistência do efeito, imprecisão das estimativas, efeito indireto e viés de publicação<sup>18,19</sup>.

O GRADE considera quatro níveis de evidência: a evidência alta (A) é conferida quando é pouco provável que outros estudos modifiquem a confiança estimada no efeito da intervenção e a moderada (B) ocorre quando há moderada confiança no efeito estimado. Quando a confiança no efeito é limitada, considera-se nível baixo (C), e, quando qualquer estimativa de efeito é incerta, é conferido nível muito baixo (D)<sup>19</sup>.

## RESULTADOS

Conforme exposto na Figura 1, foram encontrados 1.671 estudos nas bases de dados consultadas, sendo 875 elegíveis para leitura do título e do resumo. Foram pré-selecionados 192 para leitura completa, em obediência aos critérios de elegibilidade. Após sua leitura completa, foram selecionados 13 estudos clínicos randomizados duplamente cegos que compuseram, então, a presente revisão sistemática.

As principais características dos estudos selecionados estão apresentadas em quadros, conforme os mecanismos de ação dos diferentes agentes tópicos para prevenção da radiodermatite, que foram assim categorizados: corticosteroides (Quadro 1)<sup>10,20-23</sup>, de ação antioxidante (Quadro 2)<sup>24-28</sup> e fitoterápicos (Quadro 3)<sup>11,12,29</sup>. Os estudos foram conduzidos nos continentes norte-americano<sup>10,24,29</sup>, asiático<sup>11,25-27</sup>, europeu<sup>12,21-23</sup> e euroasiático<sup>28</sup> e publicados num intervalo de 40 anos, entre 1979<sup>21</sup> e 2019<sup>11,26,27</sup>. O tamanho amostral variou entre 36<sup>22</sup> e 390<sup>12</sup> participantes. No tocante ao método de avaliação da radiodermatite, quatro estudos<sup>11,12,23,26</sup> utilizaram a escala Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e dois<sup>10,24</sup> utilizaram a escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) isoladamente, enquanto outros dois<sup>25,27</sup> utilizaram ambas. No tocante ao conflito de interesses dos autores, somente dois estudos<sup>21,22</sup> não apresentaram declaração a esse respeito.

No tocante à avaliação da possibilidade de viés na concepção, conduta e análise dos estudos, todos preencheram, no mínimo, nove respostas “sim” de um total de 13 e, por isso, foram considerados como de qualidade metodológica apropriada. Quatro estudos<sup>21,23,25,29</sup> não esclareceram a verdadeira randomização aleatória para a atribuição de participantes nos grupos de tratamento, destacando-se que a ocultação da alocação desses grupos foi feita em todos. Em nenhum deles houve diferença nas características basais nos grupos de tratamento. Com relação ao cegamento à atribuição do tratamento, em todos

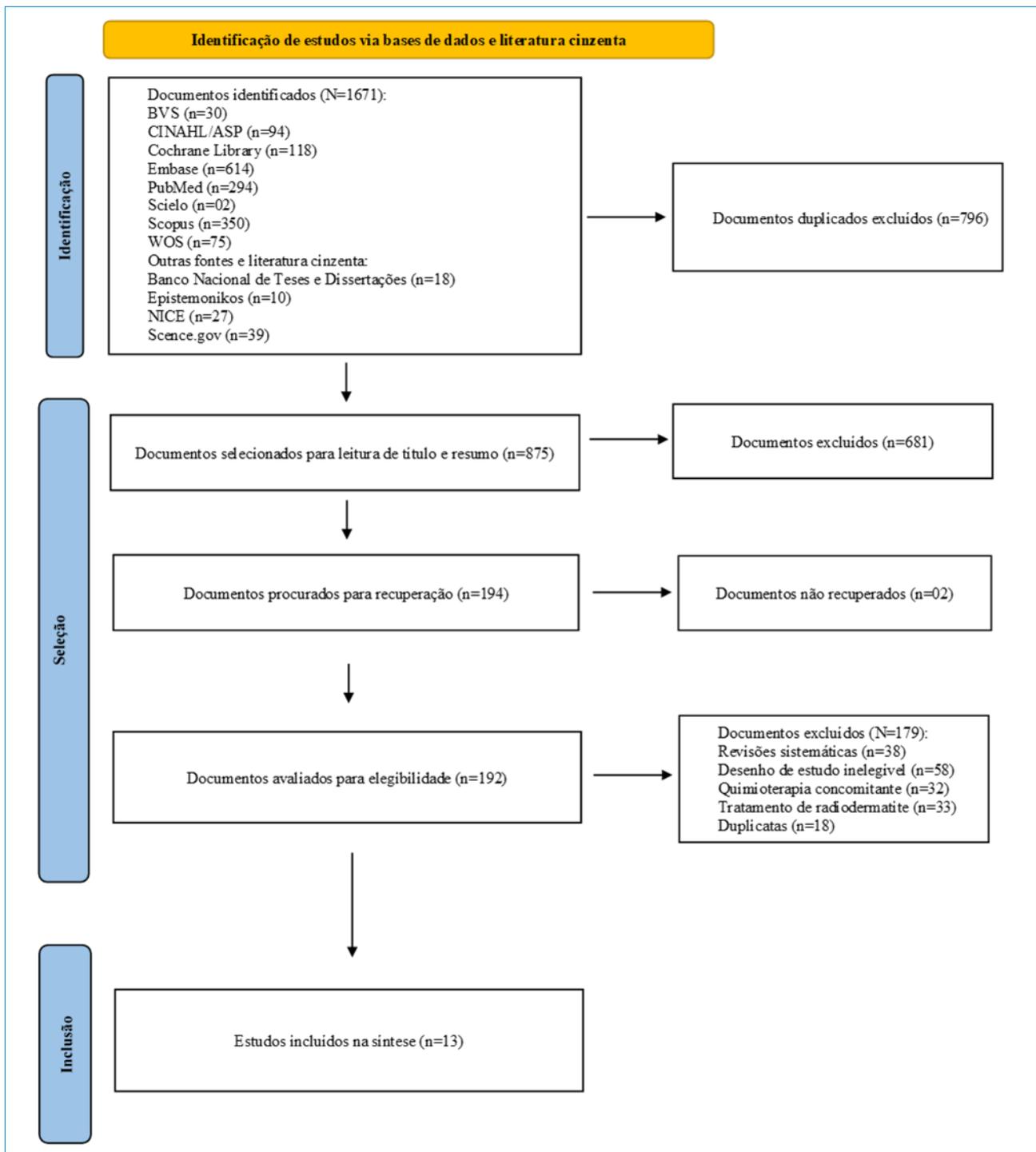


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos. Niterói (RJ), Brasil, 2020.

os estudos os participantes e os que entregaram o tratamento foram cegos, porém um deles<sup>12</sup> foi julgado como pouco claro pelo relato limitado da informação tarefa de tratamento. Em todos os estudos, os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica na intervenção de interesse, o seguimento foi completo e o acompanhamento adequadamente descrito e analisado. Os participantes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados, assim como os desfechos foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento, embora um estudo<sup>21</sup> não os tenha medido de forma confiável nem tenha realizado uma análise estatística apropriada com desenho do estudo adequado e descrição da condução e análise.

**Quadro 1. Características dos estudos que avaliaram agentes tópicos corticosteroides. Niterói (RJ), Brasil, 2020.**

Autor, país, ano	Amostra	Avaliação da radiodermatite	Resultados
Boström et al. <sup>20</sup> , Suécia, 2001	N=49 pacientes com câncer de mama GI (n=24): creme furoato de mometasona 1% GC (n=25): creme emoliente (Diprobase)	Avaliação do eritema e pigmentação por meio de espectrofotometria	O creme furoato de mometasona 1% combinado com o creme emoliente diminuiu significativamente a radiodermatite (p=0,0033) em comparação ao creme emoliente apenas
Glees et al. <sup>21</sup> , Reino Unido, 1979	N=54 pacientes com câncer de mama GI (n=28): creme de hidrocortisona 1% GC (n=26): creme de butirato de clobetasona 0,05%	Avaliação subjetiva do médico e do paciente	Nenhum agente tópico demonstrou ser adequado para a prevenção da radiodermatite
Meghrajani et al. <sup>10</sup> , Estados Unidos, 2016	N=48 pacientes com câncer de mama GI (n=21): creme de hidrocortisona 1% GC (n=27): creme placebo	CTCAE	Os escores médios de radiodermatite foram menores no grupo hidrocortisona 1% (p=0,024)
Schmuth et al. <sup>22</sup> , Áustria, 2002	N=36 pacientes com câncer de mama GI 1 (n=10): metilprednisolona tópica 0,1% GI 2 (n=11): dexpanthenol 0,5% GC (n=15): nenhum	Avaliação dos níveis de perda de água transepidermica por meio de evaporímetro	Nenhum dos agentes tópicos reduziu a incidência de radiodermatite
Ulf et al. <sup>23</sup> , Suécia, 2013	N=102 pacientes com câncer de mama GI 1 (n=53): creme betametasona17-valerato + Essex® (hidratante à base de parafina) GI 2 (n=24): Essex® GI 3 (n=25): Canoderm® (creme de ureia)	RTGO	Houve diferença estatisticamente significativa (p=0,01) na incidência de radiodermatite em favor do grupo que usou creme betametasona17-valerato + Essex®

GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RTGO: Radiation Therapy Oncology Group.

**Quadro 2. Características dos estudos que avaliaram agentes tópicos antioxidantes. Niterói (RJ), Brasil, 2020.**

Autor, país, ano	Amostra	Avaliação da radiodermatite	Resultados
Ben-David et al. <sup>25</sup> , Israel, 2016	N=47 pacientes com câncer de mama GI (n=26): Emulsão creme de melatonina GC (n=21): Placebo (emulsão creme sem melatonina)	RTGO e CTCAE	A ocorrência de dermatite de radiação aguda foi significativamente menor (59% vs. 90%; p=0,038) no GI
Ghasemi et al. <sup>26</sup> , Irã, 2019	N=70 pacientes com câncer de mama GI (n=34): atorvastatina 1% gel GC (n=36): gel de placebo	RTGO	Redução de 27% de hiperemia na pele irradiada no GI na 6ª semana de tratamento, sem significância estatística (p=0,09)
Karbasforoshan et al. <sup>27</sup> , Irã, 2019	N=40 pacientes com câncer de mama GI (n=20): gel de silimarina 1% GC (n=20): gel de placebo	CTCAE e RTGO	Apesar da tendência progressiva de radiodermatite em ambos os grupos, a silimarina causou um retardo na incidência e na progressão da radiodermatite principalmente após três semanas de aplicação
Rollmann et al. <sup>24</sup> , Estados Unidos, 2015	N=42 pacientes com câncer de região mamária e torácica GI (n=28): óleo Ultra Emu GC (n=14): placebo (óleo de semente de algodão)	CTCAE	O tempo médio até hiperemia e descamação foi de seis a sete semanas, sugerindo a tendência de redução da toxicidade cutânea a favor do óleo Ultra Emu
Aysan et al. <sup>28</sup> , Turquia, 2017	N= 47 pacientes com câncer de mama GI (n=23): gel à base de boro (pentaborato de sódio pentahidratado) GC (n=24): gel de vaselina	RTGO e FPHS	A aplicação do gel à base de boro diminuiu reações cutâneas induzidas por radiação, pois a pontuação RTGO foi significativamente menor no GI do que no GC (p=0,024) e a pontuação FPHS foi maior no GC do que no GI, sem significância estatística (p=0,079)

GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle; RTGO: Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FPHS: Escala horizontal de cinco pontos.

**Quadro 3.** Características dos estudos que avaliaram agentes tópicos fitoterápicos. Niterói (RJ), Brasil, 2020.

Autor, país, ano	Amostra	Avaliação da radiodermatite	Resultados
Rafati et al. <sup>11</sup> , Irã, 2019	N=62 pacientes com câncer de mama GI (n=31): gel de Niggela sativa 5% (semente de cominho preto) GC (n=31): gel de placebo	RTOG	Pacientes que usaram gel de Niggela sativa desenvolveram dermatite aguda por radiação menos frequentemente em comparação com aqueles que usaram o placebo ( $p<0,05$ ) em todas as semanas, exceto na semana 2 ( $p=0,36$ )
Williams et al. <sup>29</sup> , Estados Unidos, 1996	N=195 pacientes com câncer de mama GI (n=97): gel de Aloe Vera GC (n=98): gel placebo	Escala própria: (1) Eritema leve (2) Eritema moderado com ou sem descamação seca (3) Descamação úmida e/ou ulceração	As pontuações de dermatite cutânea foram virtualmente idênticas em ambos os grupos ( $p=0,36$ )
Sharp et al. <sup>12</sup> , Suécia, 2013	N=390 pacientes com câncer de mama GI 1 (n=194): Creme de Calendula officinalis (Weleda®) GI 2 (n=196): Creme aquoso (Essex®)	RTOG	Nenhuma diferença foi observada nas reações cutâneas de radiação agudas graves entre os grupos em qualquer ponto da avaliação ( $p=0,39$ )

GI: Grupo intervenção; GC: Grupo controle; RTGO: Radiation Therapy Oncology Group.

**Quadro 4.** Qualidade da evidência dos resultados dos estudos avaliados pelo sistema GRADE. Niterói (RJ), Brasil, 2020.

Agentes tópicos corticosteroides								
Quantidade	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade	Importância
5	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave*	Não grave	Grave <sup>†</sup>	Não	Baixa (C)	Importante
Agentes tópicos antioxidantes								
Quantidade	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade	Importância
5	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave*	Não grave	Grave <sup>†</sup>	Não	Baixa (C)	Importante
Agentes tópicos fitoterápicos								
Quantidade	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade	Importância
3	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Grave*	Não grave	Grave <sup>†</sup>	Não	Baixa (C)	Importante

\*Resultados divergentes sobre a eficácia dos agentes tópicos empregados; <sup>†</sup>Ausência de intervalo de confiança para as estimativas.

Conforme mostra o Quadro 4, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE<sup>18,19</sup> foi classificada como baixa (C) para a prevenção da radiodermatite, independentemente do tipo de agente tópico empregado, o que sugere que a confiança no seu efeito é limitada e torna a força de recomendação fraca. A inconsistência e a imprecisão foram os principais fatores que determinaram a baixa qualidade da evidência oriunda dos estudos avaliados.

## DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 13 estudos clínicos randomizados duplos-cegos que avaliaram diferentes agentes tópicos para prevenir a radiodermatite: corticosteroides<sup>10,20-23</sup>, de ação antioxidante<sup>24-27,29</sup> e fitoterápicos<sup>11,12,29</sup>. Mesmo que alguns desses agentes tenham se mostrado promissores, as evidências aqui reunidas não permitem indicar seu uso para a prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer.

Vários agentes tópicos corticosteroides mostraram resultados auspiciosos, com destaque para a hidrocortisona 1%<sup>10</sup>, o furoato de mometasona<sup>20</sup> e o valerato de betametasona 0,1%<sup>23</sup>. Cabe mencionar que a hidrocortisona 1% apresentou resultados conflitantes para a prevenção de radiodermatite em dois estudos: em um não apresentou efeito benéfico algum<sup>21</sup>, enquanto se mostrou eficaz em outro<sup>10</sup>.

Tal diferença se deve, provavelmente, a duas razões:

1. Ao modo de avaliação da radiodermatite, pois o primeiro estudo<sup>21</sup> avaliou-a subjetivamente com base na observação do médico e do paciente, e o segundo<sup>10</sup>, por meio da escala RTOG, cujo uso é amplamente reconhecido por sua utilidade clínica<sup>30</sup>; e
2. À quantidade do agente aplicado, dado que somente um deles apresentou o protocolo de aplicação<sup>10</sup>.

Sobre os agentes tópicos antioxidantes, dois estudos não comprovaram seu benefício para prevenção de radiodermatite<sup>26,27</sup>. Em contrapartida, outros três<sup>24,25,28</sup> demonstraram efeitos benéficos, destacando-se o óleo de Emu, uma vez que foi relatado um tempo até hiperemia e descamação entre a sexta e a sétima semana de radioterapia, confirmando a segurança desse agente. O óleo de Emu é derivado do tecido adiposo colhido de certas subespécies do Emu, um pássaro indígena australiano<sup>24</sup>.

Somente uma pesquisa demonstrou algum benefício de um agente tópico fitoterápico, a *Nigella sativa* (semente de cominho preto) em comparação ao gel placebo<sup>11</sup>, enquanto outros dois estudos que avaliaram um creme de *Calendula officinalis*<sup>12</sup> e um gel de *Aloe vera*<sup>29</sup> não apresentaram resultados favoráveis à prevenção da radiodermatite.

Vale destacar que a possibilidade de viés de relato seletivo de desfecho não pode ser ignorada em alguns estudos incluídos nesta revisão, porque, quando o benefício do agente tópico investigado não pôde ser comprovado para prevenir a radiodermatite, muitos desfechos secundários foram convenientemente enfatizados e discutidos.

A maior parte dos estudos avaliou a radiodermatite por meio de escalas, valorosas ferramentas para verificar seu desenvolvimento e progressão. A avaliação da radiodermatite por meio de escalas favorece e otimiza sua documentação, possibilita a avaliação de intervenções e consequentes resultados, além de permitir comparações entre estudos<sup>30</sup>.

A quantidade de agente utilizado em cada aplicação foi bem descrita por alguns estudos, que utilizaram a expressão “aplicar fina camada”<sup>11,22,28</sup>. No entanto, outro forneceu orientações confusas ao paciente, tais como aplicar uma medida de “ponta do dedo”<sup>10</sup>. Essa subjetividade na orientação sobre o modo de aplicação do agente pode ter influenciado os resultados na prevenção da radiodermatite.

Os cuidados gerais com a pele foram utilizados em alguns estudos como orientações adicionais a serem combinadas aos agentes tópicos<sup>10-12,29</sup>. Tais orientações eram baseadas em cuidados de higiene com a pele, como lavar a área irradiada com sabão neutro, não tomar banho quente, secar a pele com toalha macia com leves batidinhas, minimizar traumas (atrato, coceira, arranhões e fricção da área irradiada) e, para os homens, depilar com barbeador elétrico, não expor a área irradiada ao sol ou ao vento, não usar fita adesiva, perfumes, talcos, desodorantes e cremes na área irradiada.

A qualidade da evidência gerada pelos estudos foi classificada como baixa para a prevenção da radiodermatite para todos os tipos de agentes tópicos empregados. Isso se deve à inconsistência, que apontou resultados divergentes em diferentes estudos, e à imprecisão, dado que nenhum estudo apresentou estimativas oriundas de análises estatísticas robustas, tal como o intervalo de confiança. Portanto, esses dois itens do GRADE<sup>18,19</sup>, inconsistência e imprecisão, foram os responsáveis pela diminuição da qualidade de evidência gerada por esta revisão sistemática. Sublinha-se que os resultados divergentes entre os estudos se devem, em parte, à avaliação da eficácia de diferentes agentes tópicos, ainda que seus mecanismos de ação sejam semelhantes.

As principais limitações que podem ser apontadas na presente revisão são os diferentes tamanhos amostrais dos estudos (em geral, muito pequenos) e os múltiplos agentes tópicos investigados com diferentes mecanismos de ação. Entretanto, um dos propósitos desta revisão era apresentar um panorama dos agentes tópicos utilizados na prevenção da radiodermatite, o que permite, ante seus resultados, subsidiar estudos futuros, de revisão ou de pesquisa, sobre a eficácia de um desses agentes especificamente. Outra limitação é a heterogeneidade dos estudos, que avaliaram diferentes agentes tópicos, e, por isso, não foi possível realizar uma metanálise.

Como ponto forte da revisão, ressalta-se a minimização do risco dos vieses de publicação e de linguagem, uma vez que a literatura cinzenta foi pesquisada e não foram impostos limites em relação ao idioma de publicação dos estudos. Além disso, a decisão de incluir apenas estudos clínicos randomizados duplos-cegos favoreceu sua validade interna, dado que os resultados de todos os estudos primários nela incluídos foram protegidos da avaliação enviesada do efeito dos agentes tópicos na prevenção da radiodermatite em consequência do cegamento de participantes e pesquisadores.

Visto que todos os estudos aqui avaliados foram conduzidos com participantes em tratamento radioterápico contra o câncer de mama, aponta-se a importância de novos estudos clínicos randomizados serem realizados com participantes com diferentes regiões anatômicas irradiadas e tamanhos amostrais maiores, o que, por sua vez, viabilizará análises mais robustas, maior poder estatístico e estimativas de efeito mais precisas, a exemplo das medidas de associação e intervalos de confiança.

## CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstra que alguns agentes tópicos corticosteroides (valerato de betametasona, furoato de mometasona 1% e hidrocortisona 1%), de ação antioxidante (boro, melatonina e óleo de Emu) e fitoterápicos (*Nigella sativa*) são promissores para a prevenção de radiodermatite, embora as evidências aqui reunidas sobre a eficácia deles não permitam indicar seu uso para a prevenção de radiodermatite em pacientes com câncer e, por isso, necessitem ser investigados mais profundamente em estudos clínicos randomizados futuros.

**Conflito de interesses:** Nada consta.

**Fonte de financiamento:** Não se aplica.

**Contribuições dos autores:** GTGP: conceituação, curadoria de dados, análise formal, investigação, metodologia, administração do projeto, recursos, supervisão, validação, visualização, escrita – primeira redação, revisão e edição. RTJ: conceituação, análise formal, investigação, metodologia, validação, visualização, escrita – primeira redação, revisão e edição. FVS: análise formal, investigação, visualização, escrita – revisão e edição. SMSBL: conceituação, supervisão, visualização, escrita – revisão e edição. BGRBO: conceituação, supervisão, visualização, escrita – revisão e edição.

**Disponibilidade de dados de pesquisa:** Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

**Agradecimentos:** Não se aplica.

## REFERÊNCIAS

1. Cytlak UM, Dyer DP, Honeychurch J, Williams KJ, Travis MA, Illidge TM. Immunomodulation by radiotherapy in tumour control and normal tissue toxicity. *Nat Rev Immunol.* 2022 Feb;22(2):124-38. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00568-1>
2. Ribuffo D, Lo Torto F, Marcasciano M. Radiodermatitis: prevention and treatment. In: Maruccia M, Giudice G. *Textbook of plastic and reconstructive surgery.* Berlin: Springer, Cham; 2022. p. 313-21. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-82335-1\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-82335-1_20)
3. Bastos LJD, Lanzillotti RS, Brandão MAG, Silva RC, Simões FV. Radiodermatitis: severity, predictive factors and discontinuation of radiotherapy in patients with anal and rectal cancer. *Rev Esc Enferm USP.* 2022 Jun 15;56:e20210378. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0378en>
4. Rocha DM, Pedrosa AO, Oliveira AC, Benício CDAV, Santos AMR, Nogueira LT. Predictors and quality of life in patients with radiodermatitis: a longitudinal study. *Acta Paul Enferm.* 2021;34:eAPE01063. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AO01063>
5. Xie Y, Wang Q, Hu T, Chen R, Wang J, Chang H, Cheng J. Risk factors related to acute radiation dermatitis in breast cancer patients after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021 Nov 29;11:738851. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.738851>
6. Behroozian T, Milton L, Li N, Zhang L, Lou J, Karam I, Wronski M, McKenzie E, Mawdsley G, Razvi Y, Chow E, Ruschin M. Predictive factors associated with radiation dermatitis in breast cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28:100403. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100403>

7. Vieira LAC, Meneses AG, Bontempo PSG, Simino GPR, Ferreira EB, Guerra ENS, Reis PED. Incidence of radiodermatitis in breast cancer patients during hypofractionated radiotherapy. *Rev Esc Enferm USP*. 2022 Dec 5;56:e20220173. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0173en>
8. Bontempo PSM, Ciol MA, Meneses AG, Simino GPR, Ferreira EB, Reis PED. Acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates. *Rev Esc Enferm USP*. 2021 Apr 16;55:e03676. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019021703676>
9. Martelletti LBSJ, Aguiar BRL, Vieira LAC, Meneses AG, Bontempo PSM, Ferreira EB, Reis PED. Incidence of acute radiodermatitis in women with breast cancer undergoing hypofractionated radiotherapy. *Rev Bras Enferm*. 2021 Sep 29;75(1):e20210118. <http://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0118>
10. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):483-91. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1126506>
11. Rafati M, Ghasemi A, Saeedi M, Habibi E, Salehifar E, Mosazadeh M, Maham M. Nigella sativa L. for prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019 Dec;47:102205. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102205>
12. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2013 Aug;17(4):429-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.11.003>
13. Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T, Wolf JR, van den Hurk C, Chow E, Bonomo P. Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer*. 2022 Jun;30(6):4663-74. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06829-6>
14. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2933-48. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1896-2>
15. Behroozian T, Goldshtein D, Ryan Wolf J, van den Hurk C, Finkelstein S, Lam H, Patel P, Kanee L, Lee SF, Chan AW, Wong HCY, Caini S, Mahal S, Kennedy S, Chow E, Bonomo P; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Oncodermatology Study Group Radiation Dermatitis Guidelines Working Group. MASCC clinical practice guidelines for the prevention and management of acute radiation dermatitis: part 1) systematic review. *EClinicalMedicine*. 2023 Mar 27;58:101886. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101886>
16. Behroozian T, Bonomo P, Patel P, Kanee L, Finkelstein S, van den Hurk C, Chow E, Wolf JR; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Oncodermatology Study Group Radiation Dermatitis Guidelines Working Group. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) clinical practice guidelines for the prevention and management of acute radiation dermatitis: international Delphi consensus-based recommendations. *Lancet Oncol*. 2023 Apr;24(4):e172-e185. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00067-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00067-0)
17. Aromataris E, Munn Z. *JBI manual for evidence synthesis*. Adelaide: JBI; 2020.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acessado em 30 jun. 2022]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf)
20. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol*. 2001 Jun;59(3):257-65. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(01\)00327-9](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00327-9)
21. Glees JP, Mameghan-Zadeh H, Sparkes CG. Effectiveness of topical steroids in the control of radiation dermatitis: a randomised trial using 1% hydrocortisone cream and 0.05% clobetasone butyrate (Eumovate). *Clin Radiol*. 1979 Jul;30(4):397-403. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(79\)80217-2](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(79)80217-2)
22. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):983-91. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04751.x>

23. Ulf E, Maroti M, Serup J, Falkmer U. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol*. 2013 Aug;108(2):287-92. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.033>
24. Rollmann DC, Novotny PJ, Petersen IA, Garces YI, Bauer HJ, Yan ES, Wahner-Roedler D, Vincent A, Sloan JA, Laack NNI. Double-blind, placebo-controlled pilot study of processed ultra emu oil versus placebo in the prevention of radiation dermatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jul 1;92(3):650-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.028>
25. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for prevention of breast radiation dermatitis: a phase ii, prospective, double-blind randomized trial. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar-Apr;18(3-4):188-92. PMID: 27228641.
26. Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, Yazdani-Charati J, Salehifar E, Hosseinimehr SJ. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Feb;75(2):171-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2570-x>
27. Karbasforooshan H, Hosseini S, Elyasi S, Pakdel AF, Karimi G. Topical silymarin administration for prevention of acute radiodermatitis in breast cancer patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2019 Feb;33(2):379-86. <https://doi.org/10.1002/ptr.6231>
28. Aysan E, Idiz UO, Elmas L, Saglam EK, Akgun Z, Yucel SB. Effects of boron-based gel on radiation-induced dermatitis in breast cancer: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Surg*. 2017 Jun;30(3):187-92. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1232449>
29. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, O'Fallon JR, Laurie JA, Shanahan TG, Moore RL, Urias RE, Kuske RR, Engel RE, Eggleston WD. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Sep 1;36(2):345-9. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00320-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00320-3)
30. Behroozian T, Milton LT, Shear NH, McKenzie E, Razvi Y, Karam I, Pon K, Lam H, Lam E, Chow E. Radiation dermatitis assessment tools used in breast cancer: a systematic review of measurement properties. *Support Care Cancer*. 2021 May;29:2265-78. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05889-w>